

## Механизмы прогрессирования тубулоинтерстициальных изменений при мочекаменной болезни

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

Вопрос о механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек является одним из центральных в современной нефрологии [1]. Понимание механизмов тубулоинтерстициального фиброза имеет важное значение в создании новых терапевтических стратегий для предотвращения или торможения прогрессирования хронического почечного заболевания [2].

В целом, патогенез тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ) можно представить, как механизм взаимодействия неиммунных и иммунных факторов, включающих тубулярную ишемию, гипоксию, элементы перекисного окисления, протеинурию и ферментные факторы, уменьшение функциональной почечной массы, изменения реабсорбции тубулярной жидкости, иммунные клетки, цитокины, ростовые факторы, а также хирургическую травму [3]. В последние годы некоторые исследователи показывают, что эпителиальные клетки канальцев при различных хронических заболеваниях почек, ведущих к формированию ТИИ, могут экспрессировать маркеры фибробластов, определяя возможность эпителиально-мезенхимального перехода [4]. Эпителиально-мезенхимальный переход является процессом, в котором клетки почечных канальцев теряют эпителиальный фенотип и приобретают новые черты, характерные для мезенхимы. Хотя подобные изменения при нефрофиброзе изначально постулируются как гипотеза, растут доказательства причастности этого процесса, как основного пути, ведущего к образованию интерстициальных миофибробластов при хронической болезни почек [5].

В то же время считается доказанным, что к основным пусковым механизмам в развитии прогрессирующего почечного фиброза у больных мочекаменной болезнью (МКБ) следует относить ишемическое повреждение паренхимы почки на фоне редукции почечного кровотока [6]. Подобные изменения обусловлены особенностями кровотока и высокой потребностью в кислороде чрезвычайно чувствительной к гипоксии почечной ткани [7]. Хотя приток крови к тканям почки достаточно высок, составляя 20% от сердечного выброса, наличие артериовенозных шунтов, может приводить к уменьшению напряжения кислорода в почечной ткани. Проксимальные канальцы, в частности область толстой восходящей петли и S-3 сегмента, обычно находятся на границе гипоксического состояния, поэтому даже умеренное снижение почечного кровотока способствует нарастанию гипоксии в этой области, что в свою очередь приводит к повреждению клеток канальцев и интерстиция [8]. В ответ на подобное ишемическое повреждение происходят следующие изменения: воспаление, нарушение баланса регенераторных процессов между пролиферацией и апоптозом, инфильтрация фибробластами и трансформация, и, наконец, фиброз интерстиция [9]. По мнению M.Nangaku, 2006, тубулоинтерстициальное повреждение приводит к снижению функциональных возможностей почечной паренхимы с помощью нескольких механизмов. Атрофия канальцев приводит к увеличению доставки жидкости к *macula densa*, являясь триггером для снижения СКФ по механизму обратной связи. Канальцевые повреждения также приводят к развитию атубулярных клубочков и уменьшению количества функциональных нефронов. Наконец, тубулоинтерстициальный фиброз ухудшает кровоток в соответствующей области и индуцирует ишемическое повреждение нефронов [7].

Одним из наиболее значимых факторов, приводящих к ишемии почечной ткани при нефролитиазе, является обструкция мочевыводящих путей [10]. Изучение патогенеза ТИИ было долгое время затруднено из-за отсутствия адекватной экспериментальной модели. Активная разработка подобной модели привела к пониманию того, что обструктивная уропатия, индуцированная в эксперименте перевязкой мочеточника, представляет оптимальную модель почечного повреждения в целом, что особенно полезно для изучения потенциальной обратимости ТИИ [11]. Ryan и Fitzpatrick, 1987, продемонстрировали в своей экспериментальной модели обструктивной уропатии, что в ответ на частичную обструкцию мочеточников у собак развивается прогрессирующее снижение почечного кровотока [12].

В то же время, W.E. Yarger и J. Buerkert (1982) доказали, что развитие обструктивной уропатии ассоциируется с ранней дилатацией проксимальных и дистальных канальцев, что быстро приводит к истончению кортикального слоя и тубулярной атрофии [13]. Причем, даже после восстановления внутривисцерального давления ниже нормальных значений, в течение 4 недель происходит дальнейшее прогрессирование этих изменений [14].

В экспериментальной модели развития обструктивной уропатии характерные изменения появляются уже через неделю после наложения лигатуры на уретру [15]. A.L. Leahy et al. (1989) показали в эксперименте, что восстановление функции почек после устранения неполной обструкции мочевыводящих путей, продолжающейся в течение 14 дней, происходит сразу же после восстановления нормального пассажа мочи, с регрессом показателей вплоть до нормальных значений [16]. Однако, в этом же исследовании, у животных с обструкцией, длительностью до 28 дней, только 31% функций восстанавливается незамедлительно после периода анурии и устранения обструкции, а в группе собак с обструкцией до 60 дней, функциональная способность почек восстанавливалась лишь у 8% животных. При этом по данным электронной микроскопии у большинства животных отмечалось стойкое повреждение интимы сосудов и сужение артериол подобное тому, которое J. Flores et al. (1972) определяли у пациентов при ишемии почек на фоне восстановления кровотока после артериальной окклюзии [17]. Эти изменения обеспечивают морфологическую основу для почечных функциональных изменений и поддержку концепции, свидетельствующей о том, что на фоне снижения почечной функции обструктивной этиологии выявляется повреждение сосудистого эндотелия [16]. При исследовании возможности восстановления почечных канальцев после устранения обструкции оперативными методами с помощью последовательной оценки экскреции с мочой ряда ферментов (альфа-глюкозидазы, гамма-глутамилтрансферазы и N-ацетил глюкозаминидазы а также бета-2 микроглобулина) G.Tataranni et al. (1987) подтвердили длительное сохраняющееся (до 100 дней) повреждение почечной паренхимы после устранения обструкции [18].

Немаловажное значение в патогенезе почечных дисфункций принадлежит длительности обструкции мочевыводящих путей. R.L. Chevalier (2008) также отмечает, что нарастание показателей почечной дисфункции пропорционально тяжести и продолжительности обструкции мочевыводящих путей. При этом экспериментально было доказано, что обструкция приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы с последующей инфильтрацией почечной паренхимы макрофагами и апоптозу эпителия канальцев. Прогрессирование процессов склероза клубочков и образование атубулярных клубочков приводит к

последующей атрофии канальцев и фиброзу интерстиция. Автор также указывает на то, что восстановление почечной функции после освобождения от конкремента зависит от сроков, тяжести и продолжительности обструкции [19].

Несвоевременная или неполная ликвидация повреждающего фактора, независимо от природы почечного повреждения, приводит в итоге к прогрессированию хронического почечного заболевания, реализующегося через нефросклероз вплоть до развития вторичного сморщивания почки с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Это утверждение также справедливо и для обструктивной нефропатии при МКБ являющейся одной из моделей развития почечного фиброза [15]. Возникновению функциональной недостаточности почек на фоне нефролитиаза приводит прогрессирование ТИИ, обусловленных одним или несколькими факторами. Так, длительно текущий хронический калькулезный пиелонефрит с частыми периодами обострения неуклонно ведет к гибели почечной паренхимы, особенно в случае дополнительного ишемического повреждения почки в ходе оперативного вмешательства [20]. Инфекция мочевыводящих путей при МКБ по-прежнему считается одним из основных механизмов, приводящих к реализации воспалительного ответа [21]. Однако ее роль в прогрессирующем почечном повреждении не считается доказанной. В ряде современных работ опровергается влияние вирулентности микроорганизмов на дальнейшее прогрессирование нефросклероза у больных нефролитиазом [22].

Одним из существенных факторов повреждения почечной паренхимы является операционная травма. Существующие в последние десятилетия подходы к лечению больных МКБ в значительной степени пересмотрены в пользу высокотехнологичных малоинвазивных хирургических методик. Тем не менее, независимо от объема вмешательства, любая оперативная процедура оказывает повреждающее воздействие на почку, что в итоге приводит к склерозированию части ее паренхимы [23].

Используя данные спектральной лазерной сканирующей конфокальной микроскопии в экспериментальных исследованиях F. Carl et al. (1998) доказали, что даже бессимптомная оксалурия оказывает повреждающее воздействие на тубулярный эпителий и инициирует воспалительный ответ, с развитием лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с последующим развитием ТИИ [24]. В дальнейших исследованиях C. Boonla et al. (2008) подтвердили полученные результаты и высказали предположение, что в основе данной клеточной реакции лежит продукция эпителиоцитами почечных канальцев хемотаксических факторов, таких, как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 [25]. Дальнейшее прогрессирование заболевания обусловлено экспрессией множества факторов, часть которых обладает повреждающим действием на паренхиму почки, в то время как другие, напротив, предотвращают дальнейшее развитие процесса [15]. Кроме того, экспериментальные и клинические исследования последнего десятилетия убедительно показывают, что прогрессирование почечной недостаточности при нефролитиазе тесно связано с нарушениями системной и внутрпочечной гемодинамики, процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса с пролиферацией мезангиальных клеток и ремоделированием тубулоинтерстиция [26].

#### Литература

1. Томлина Н. А., Багдасарян А. Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, № 3. С. 226-234.
2. Iwano M., Neilson E. G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004. Vol. 13, № 3. P. 279-284.
3. Gambaro G. A., Favaro S., D'Angelo. Risk for renal failure in nephrolithiasis // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37, suppl. 2. P. 233-243.
4. Liu Y. Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrogenesis: Pathologic Significance, Molecular Mechanism, and Therapeutic Intervention // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 1-12.
5. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Early Transplant Tubulointerstitial Damage / M. J. Vitalone [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19, № 8. P. 1571-1583.
6. Nangaku M. Hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure // *Nephron Exp. Nephrol.* 2004. Vol. 98. P. 8-12.
7. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 17-25.
8. Fine L. G., Orphanides C., Norman G. T. Progressive renal diseases: the chronic hypoxia hypothesis // *Kidney Int.* 1998. Vol. 65. P. 74-78.
9. Decramer S., Bascands J. L., Schanstra J. P. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction // *World J. Urol.* 2007. Vol. 25. P. 457-465.
10. Vaughan E. D., Sorenson E. J., Gillenwater J. Y. Renal haemodynamic response to chronic unilateral ureteric obstruction // *Invest. Urol.* 1970. Vol. 8. P. 78.
11. Truong L. D., Gaber L., Eknoyan G. Obstructive uropathy // *Contrib. Nephrol.* 2011. Vol. 169. P. 311-326.
12. Ryan P. C., Fitzpatrick G. M. Partial uretric obstruction : a new variable canine experimental model // *J. Urol.* 1987. Vol. 138. P. 674.
13. Yarger W. E., Buerkert J. Effect of urinary tract obstruction on renal tubular function // *Semin. Nephrol.* 1982. Vol. 2. P. 17.
14. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria / G. Tataranni [et al.] // *J. Urol.* 1987. Vol. 138, № 1. P. 24-27.
15. Klahr S., Morrissey J. J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. Vol. 283, № 5. P. F861-F875.
16. Renal injury and recovery in partial ureteric obstruction / A. L. Leahy [et al.] // *J. Urol.* 1989. Vol. 142. P. 199.
17. The role of cell swelling in ischaemic renal damage and the protective effect of hypertonic saline / J. Flores [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1972. Vol. 51. P. 118.
18. Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: the value of enzymuria and microproteinuria / G. Tataranni [et al.] // *J. Urol.* 1987. Vol. 138, № 1. P. 24-27.
19. Chevalier R. L. Chronic partial ureteral obstruction and the developing kidney // *Pediatr. Radiol.* 2008. Vol. 38, suppl. 1. P. 35-40.
20. Применение клеточных технологий для лечения хронической почечной недостаточности (экспериментальная работа) / Н. А. Лопаткин, В. И. Кирпатовский, А. В. Казаченко, Е. Ю. Плотников, М. В. Марей, В. В. Дрожжева, Г. Т. Сухих // *Урология.* 2007. № 3. С. 3-7.
21. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // *Цитокины и воспаление.* 2003. Т. 2, № 4. С. 3-9.
22. Bacterial virulence factors are associated with occurrence of acute pyelonephritis but not renal scarring / Y. Y. Chiou [et al.] // *J. Urol.* 2010. Vol. 184, suppl. 5. P. 2098-2102.
23. Лопаткин Н. А., Дзеранов Н. К. 15-летний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ // Пленум правления рос.о-ва урологов, Сочи, 28-30 апр. : материалы. М., 2003. С. 5-25.
24. Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture / F. Carl [et al.] // *Renal Physiol.* 1998. Vol. 274, № 5. P. F958-F965.
25. Messenger RNA expression of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 in stone-containing kidneys / C. Boonla [et al.] // *VJU Int.* 2008. Vol. 101, suppl. 9. P. 1170-1177.
26. Камышова Е. К., Швецов М. Ю., Кутырина И. М. Маркеры генетической предрасположенности к прогрессированию хронических заболеваний почек и сердечно-сосудистой патологии // *Врач.* 2005. № 6. С. 53-57.